

CARCINOMATOSIS MENÍNGEA: FORMA INUSUAL DE PRESENTACIÓN DEL ADENOCARCINOMA DE PULMÓN

M. Pérez Morales, G. Jiménez Gálvez, C. España Domínguez, L.C. Márquez Lagos.

Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Alergia y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Primer caso clínico premiado en el Congreso 2017

Resumen

Se presenta el caso de una paciente con antecedentes de ser fumadora de baja intensidad, con índice acumulado de tabaco menor de 5 paquetes/año y sin otros antecedentes personales de interés. Acudió en diversas ocasiones durante 2 meses a urgencias, refiriendo cefalea difusa, opresiva e intermitente y diplopía acompañada de visión borrosa ocasional, siendo diagnosticada de parálisis isquémica del IV par craneal del ojo izquierdo e iniciando tratamiento con antiagregante. A pesar del tratamiento, a la semana acudió de nuevo a urgencias, ya que progresivamente había ido presentado mareos, inestabilidad en la marcha, pérdida de visión con predominio en ojo izquierdo y mayor sensación de debilidad en miembros superiores. Finalmente, se decidió ingreso en Neurología ante la sospecha de meningoencefalitis subaguda tuberculosa, pero tras diversas pruebas diagnósticas se llegó a la conclusión de que se trataba de un adenocarcinoma pulmonar, que debutó en forma de carcinomatosis meníngica sin haber presentado sintomatología respiratoria asociada.

Palabras clave: cáncer de pulmón, carcinomatosis leptomeníngica, Adenocarcinoma pulmonar.

MENINGEAL CARCINOMATOSIS: UNUSUAL PRESENTATION OF ADENOCARCINOMA OF THE LUNG

Abstract:

A case is presented of a patient with a history of low-intensity smoking, with an accumulated tobacco index of less than 5 packs-year and without other personal history of interest. She went to the emergency room several times over 2 months, complaining of a diffuse, oppressive and intermittent headache and diplopia accompanied by occasional blurred vision, being diagnosed with ischemic paralysis of the fourth cranial nerve of the left eye and initiating treatment with antiplatelets. Despite treatment, she returned to the emergency room within a week, as she had been suffering from progressive dizziness, instability when walking, loss of vision mainly in the left eye and a greater feeling of weakness in the upper limbs. Finally, admission to Neurology was decided upon with the suspicion of subacute tuberculous meningoencephalitis. However, after various diagnostic tests, it was concluded that it was a pulmonary adenocarcinoma, which began as meningeal carcinomatosis without presenting associated respiratory symptoms.

Key words: Lung cancer, meningeal carcinomatosis, lung adenocarcinoma.

INTRODUCCION

El cáncer de pulmón (CP) es el tumor más frecuente y el que mayor mortalidad ocasiona en el mundo desarrollado¹ con 1.800.000 casos nuevos al año y 1.600.000 muertes en 2012². En España³ la incidencia en 2015 fue de 33.370 nuevos casos, ocupando el tercer lugar en el ranking de incidencia tumoral en nuestro país. La tasa de incidencia es variable según sexos, de tal modo que en 2015 se diagnosticaron 22.430 en varones frente a los 5.917 en mujeres, siendo el tumor maligno más frecuente en el varón, ocupando ya el tercer lugar en la mujer³. Además, se espera que durante la próxima década la

incidencia siga aumentando en ambos sexos. La mortalidad en nuestro país no ha dejado de subir desde 1980, tanto en varones como en mujeres, siendo actualmente el tipo de tumor que mayor número de fallecimientos causa en nuestro país en la población general y también a nivel mundial⁴. De los casos nuevos en el momento del diagnóstico, solo el 20% se encuentra en estadios tempranos (Estadio I-II de la clasificación TNM) y hasta el 40% de los casos tiene ya metástasis a distancia. La supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón es muy baja y es por ello que la proporción de mortalidad con la

Recibido: 2 de enero de 2017. Aceptado: 29 de noviembre 2017.

María Pérez Morales
mariaperezmorales7@gmail.com

incidencia mantienen una relación estable y próxima a la unidad en nuestro país y en el resto de países (0,86)⁵. El humo del tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CP, teniendo los fumadores un riesgo aproximadamente 20 veces mayor que los no fumadores de padecer la enfermedad. De la misma forma, la exposición pasiva al humo del tabaco incrementa el riesgo de desarrollar un CP entre un 20 y un 30% respecto a la población no expuesta.

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente, constituyendo el 38% de los casos de CP diagnosticados en la actualidad, siendo además la estirpe que menos se relaciona con el consumo de tabaco en comparación con el carcinoma epidermoide o con el carcinoma microcítico.

A menudo los primeros síntomas son extratorácicos, dada su propensión al desarrollo de metástasis precoces y no es infrecuente que comience con síntomas neurológicos debido a metástasis cerebrales, con un rango de aparición de estos síntomas entre el 3 y el 21 %^{6,7}.

Los síndromes paraneoplásicos aparecen en menos del 1% de los pacientes con cáncer y la mayoría de ellos con carcinoma pulmonar (generalmente de células pequeñas), de mama u ovario. No se limitan al sistema nervioso, pero lo afectan con frecuencia.

Los efectos a nivel del sistema nervioso central (SNC) incluyen demencia progresiva, alteraciones del ánimo, convulsiones y, en menor grado, signos focales motores o sensitivos.

Los efectos periféricos fundamentales son la debilidad muscular y neuropatías periféricas. El diagnóstico habitualmente es por exclusión, salvo que se detecten autoanticuerpos en el suero o el líquido cefalorraquídeo (LCR) del paciente. El diagnóstico diferencial incluye trastornos metabólicos cerebrales, carcinomatosis meníngea y leucoencefalopatía multifocal progresiva. No existe tratamiento específico, aunque ocasionalmente los pacientes pueden mejorar con el tratamiento de la neoplasia primaria^{8,9}.

El diagnóstico anatomopatológico del cáncer de pulmón es actualmente un proceso con múltiples pasos, comenzando con el diagnóstico morfológico para determinar el tipo histológico y afinando a continuación mediante inmunohistoquímica, la cual es requerida para realizar una apropiada caracterización del tumor. Este algoritmo diagnóstico, cada vez más complejo, plantea muchos cambios para el manejo de los pacientes con cáncer de pulmón.

Hoy en día sabemos que una proporción significativa de los pacientes con

cáncer de pulmón padece tumores con características moleculares (mutaciones, fusión de genes, etc.) que permiten establecer una diana terapéutica y actualmente la gran mayoría de esas anomalías moleculares que son susceptibles de procedimientos terapéuticos específicos se presentan en gran parte en el adenocarcinoma de pulmón. Estudios de laboratorio basados en biomarcadores predictivos, que identifiquen dichas anomalías para poder responder con terapias dirigidas, representan un ejemplo de cambio en el diagnóstico del cáncer de pulmón y se han convertido en una evolución importante en esta patología.

Las mutaciones activas en el gen del dominio growth factor receptor gene (EGFR) tyrosine kinase aparecen en el 10 - 16% de los casos de adenocarcinoma en los pacientes europeos¹⁰. Sin embargo, en el carcinoma de células escamosas, estas mutaciones aparecen muy escasamente de forma fiable. La causa de la mutación del EGFR es desconocida, pero no se relaciona con el tabaco, así estas mutaciones son más comunes, aunque no exclusivas, en no fumadores o exfumadores de larga evolución y en mujeres jóvenes. Independientemente de estos datos, la evidencia reciente indica que los pacientes con cualquier tipo de cáncer de pulmón, incluido el de células pequeñas, que tienen una mínima o remota historia de tabaquismo, deberían ser considerados para el test de dicho gen¹⁰.

Estudios en fase III que incluyen a pacientes de Asia, Europa y América con enfermedad metastásica, cuyos tumores tienen el EGFR mutado, han demostrado mayores ratios de respuesta (aproximadamente el 70%) y una mayor supervivencia, sin progresión de forma significativa en pacientes tratados inicialmente con inhibidores de EGFR tyrosine kinase (EGFR TKIs) (gefitinib, erlotinib, afatinib) comparado con aquellos que recibieron quimioterapia¹¹⁻¹³. El uso de los EGFR TKIs está actualmente bien establecido en la práctica clínica, requiriendo test de rutina en los casos apropiados.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de sexo femenino de 55 años de edad, alérgica al ácido acetilsalicílico, pirazolonas, antiinflamatorios no esteroideos, penicilina y derivados, cefalosporina, gentamicina y fosfomicina. Fumadora de forma muy esporádica. No refería otros antecedentes personales de interés ni tratamiento activo. Acude a urgencias en diversas ocasiones durante dos meses por presentar cefalea difusa, opresiva e intermitente y diplopía acompañada

de visión borrosa ocasional, siendo diagnosticada al inicio del cuadro de parálisis isquémica del IV par craneal del ojo izquierdo tras realizarse resonancia magnética nuclear (RMN) craneal, e inician tratamiento con clopidogrel. A pesar del mismo, a la semana acudió de nuevo a urgencias, ya que progresivamente había ido empeorando el cuadro clínico, presentado además mareos, inestabilidad en la marcha, pérdida de visión con predominio en ojo izquierdo y mayor sensación de debilidad en miembros superiores, por lo que se realizó punción lumbar en urgencias, obteniéndose líquido cefalorraquídeo (LCR) con celularidad de predominio mononuclear. Ante la sospecha de meningitis tuberculosa, se decide en ese momento ingreso a cargo del servicio de Neurología y se inicia tratamiento empírico antituberculoso.

Al inicio del cuadro la exploración física y neurológica eran normales, pero el día que se decide ingreso a la exploración física destacan pupilas hiporreactivas, sobre todo la izquierda, impresiona de pupila de Marcus-Gunn. Es difícil explorar la motilidad ocular extrínseca por la pérdida de agudeza visual. Además, se acompaña de paresia facial de ramas superior e inferior derecha, junto con debilidad de velo del paladar y cierta nasalización de la voz. Presenta también debilidad de la flexión del cuello, ausencia de reflejos motores periféricos en las extremidades y reflejos cutáneo-plantares extensores.

Una vez ingresada, se realizó la siguiente batería de pruebas diagnósticas. En la analítica no destacan alteraciones en el hemograma ni tampoco en la bioquímica. El anticuerpo antireceptor de Acetilcolina fue negativo. En la radiografía de tórax anteroposterior y oblicua anterior izquierda destacaba una consolidación-masa localizada en el lóbulo superior derecho (LSD) de aproximadamente 4 cm de diámetro máximo. Se solicitó una tomografía computarizada (TC) de tórax. Se realizó TC craneal, sin observarse hallazgos patológicos. Ecografía Doppler de troncos supraórticos, sin alteraciones en ambas carótidas y las arterias vertebrales. En la ecografía doppler transcraneal tampoco se observaron alteraciones en la exploración de las arterias cerebrales.

Se realizó una primera punción lumbar, que mostró elevada celularidad con predominio mononuclear, hiperproteínorraquia e hipoglucoorraquia, con leucocitos: 15 leu/dL (Polimorfonucleares 13 %, Mononucleares 87 %), hematíes 0 hem/dL, proteínas: 64.2 mg/dL y glucosa: 31 mg/dL. El fondo de ojo realizó no evidenció papiledema ni otras alteraciones.

En la RMN craneal con contraste se visualizó una afectación a nivel de las paquí-leptomeninges que planteaba el diagnóstico diferencial entre meningitis infecciosas, procesos granulomatosos, como la sarcoidosis y la carcinomatosis. Además, se evidenció una lesión isquémica subaguda precoz en la vertiente izquierda de la protuberancia, siendo compatible con probable vasculitis asociada a meningitis (Figura 1).

En el electroencefalograma destacaban signos de leve afectación eléctrica cerebral generalizada, con predominio en áreas anteriores de ambos hemisferios y cierto predominio derecho.

Se realizó una segunda punción lumbar que mostró hallazgos similares al previo, con elevada celularidad de predominio mononuclear, hiperproteínorraquia e hipoglucoorraquia y con mayor contenido hemático (Leucocitos 10 leu/dL [95% mononucleares], hematíes 100 hem/dL, proteínas 220 mg/dL y glucosa 16 mg/dL). Además, se evidenció una elevación de Adenosín Deaminasa (ADA) con valor de 9,2 (normal de 0 - 7). La determinación de micobacterias por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR fue negativa, al igual que las tinciones y los cultivos para micobacterias, bacterias y hongos.

La citología del LCR fue positiva, compatible con carcinomatosis meníngea por adenocarcinoma.

La TC de tórax mostró una masa en lóbulo superior derecho (LSD) de 3,3 x 2,7 x 4,5 cm, la cual contacta con la pleura mediastínica en una superficie aproximada de 2 cm. Además, se describía una lesión densa, de aspecto esclerótico, en la vertiente posterosuperior del cuerpo vertebral de D1 y un discreto engrosamiento pseudonodular de la glándula suprarrenal izquierda de características indeterminadas. De tratarse de una neoplasia, se trataría de un estadio IB (T2a, N0, Mx).

La tomografía por emisión de positrones (PET)-TC, presentaba una masa pulmonar metabólicamente positiva en LSD con afectación linfática mediastínica ipsilateral y ósea (vértebras D1, L5 y hueso ilíaco derecho), sugestivas de malignidad. Engrosamiento pseudonodular sin captación significativa en glándula suprarrenal izquierda, considerándose de baja probabilidad de malignidad (Figura 2).

Finalmente, se realizó una biopsia de aguja gruesa guiada por TC de la masa pulmonar con citología compatible con Adenocarcinoma de origen pulmonar, con mutación del receptor del factor del crecimiento endotelial (EGFR) positivo.

El diagnóstico definitivo fue de adenocarcinoma de pulmón estadio IV (T2a, N2, M1b) con metástasis óseas (D1, L5 y hueso ilíaco derecho) y meningioencefalitis carcinomatosa.

Una vez concretado el diagnóstico, se inició tratamiento con instilación de dexametasona intratecal y erlotinib. Además, se añadió levetiracetam, tras presentar una crisis comicial de ausencia en una ocasión durante el ingreso. La paciente evolucionó, desarrollando al mes nueva crisis comicial de ausencia, dado que había disminuido la dosis de la medicación anticomicial sin supervisión médica. A los dos meses tras el alta, fue diagnosticada de trombosis venosa profunda iliofemoral izquierda, precisando ingreso para inicio de anticoagulación, estando estable desde el punto de vista neurológico y neumológico

A los 3 meses de iniciar el tratamiento se realizó TC torácico de control, evidenciándose signos de respuesta parcial, con disminución de la masa tumoral de LSD con diámetros de 21 x 17 mm (33 x 27 mm en estudio anterior). No se apreciaron adenopatías significativas radiológicamente en el estudio. Las lesiones óseas habían aumentado su grado de esclerosis, modificación que podría estar en relación con cambios reparativos en las mismas. Además, el estudio evidenció signos de tromboembolismo pulmonar en algunas arterias segmentarias, con ocupación parcial de la luz de los vasos, sin repercusiones parenquimatosas valorables ni signos de sobrecarga cardíaca derecha. También se le realizó RMN craneal de control, en la que se aprecia a nivel craneal la desaparición de la hipercaptación y del engrosamiento leptomeníngeo que se visualizaban en el estudio previo, destacando en el estudio cerebral la presencia de signos de atrofia subcortical y aumento de la leucopatía isquémica de pequeño vaso. También destacaba el aumento relativo del sistema ventricular de forma uniforme y global en comparación con el estudio previo.

En el último control evolutivo, la paciente continuaba el tratamiento con erlotinib, presentando toxicidad cutánea en cuero cabelludo grado 3 y paroniquias grado 2 por lo que se ha disminuido la dosis, encontrándose estable neurológicamente y asintomática respiratoriamente.



Figura 1. RMN craneal, en la que destaca un realce difuso y lineal de la duramadre, así como un realce leptomeníngeo también difuso de predominio lineal que a nivel de las folias cerebelosas adopta un patrón pseudonodular.

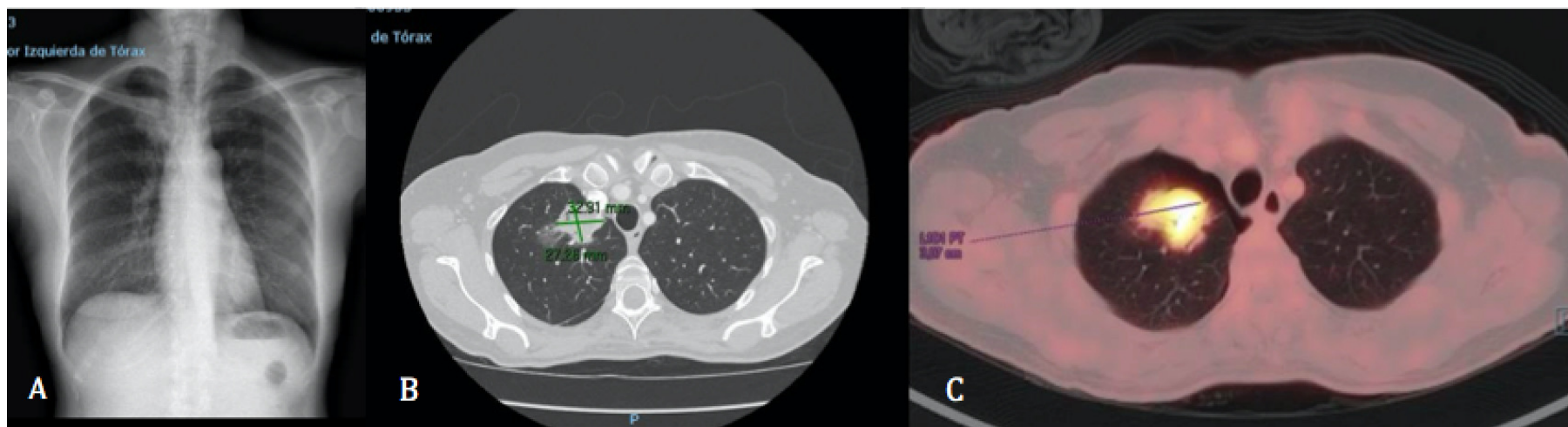


Figura 2. A) Rx de tórax PA con imagen de consolidación-masa localizada en nivel de lóbulo superior derecho, de aproximadamente 4 cm. B) TAC torácico con masa en lóbulo superior derecho de 3,3 x 2,7 x 4,5 cm. C) Corte pulmonar de PET-TC, con imagen de hipercaptación metabólica en LSD.

DISCUSIÓN

La carcinomatosis meníngea (CM) se presenta más usualmente en pacientes con enfermedad neoplásica diseminada (70%), pero se puede presentar después de un intervalo libre de enfermedad (20%) e incluso ser la primera manifestación de cáncer (5% - 10%)¹⁴. De igual forma, diversos estudios de autopsias indican que hasta el 19% de los pacientes con cáncer asociado a signos y síntomas neurológicos tienen evidencia de afectación meníngea debido a CM. Además, la incidencia de la CM es del 5% al 8% en pacientes con cáncer. Los tumores primarios que más habitualmente presentan CM en la población adulta son el de mama (30% - 50%) y el de pulmón (15 - 25%), principalmente el adenocarcinoma y el carcinoma de células pequeñas, seguidos por el melanoma (11%) y el cáncer gástrico (0,16% - 0,69%)¹⁴.

Resulta especialmente interesante destacar como la clínica inicial de la paciente enfocaba la patología hacia el sistema nervioso central, pudiéndose sospechar en un principio una posible lesión expansiva intracraneal, la cual fue descartada tras las exploraciones complementarias. Es llamativo el hecho de que la paciente estuviera totalmente exenta de sintomatología respiratoria, habiendo esto dificultado el diagnóstico inicial y, por tanto, retrasando una actitud terapéutica adecuada.

Este caso resulta interesante pues nos puede ayudar a tener en cuenta, dentro de los diagnósticos diferenciales de la patología que simula síntomas de neoplasia intracraneal, a la carcinomatosis meníngea.

Además, la CM en el carcinoma de células no pequeñas (CCNP) de pulmón es una enfermedad difícil de tratar y supone una entidad bastante grave en el curso de estos tumores. La supervivencia de estos pacientes es de aproximadamente 3 meses, la cual es más corta que la de los pacientes que tienen afectación meníngea en otras enfermedades, como el cáncer de mama o las enfermedades hematológicas malignas¹⁵. Estos pacientes son tratados frecuentemente con radioterapia holocraneal, quimioterapia intratecal con metotrexate, citarabina o tiotepa (o ambas), aunque de forma menos habitual. La supervivencia continúa siendo pobre, independientemente del uso o no de estos tratamientos. Así, aunque la radioterapia holocraneal puede tener un papel relevante en cuanto al control de síntomas, existe escasa evidencia que respalde su beneficio en cuanto a la supervivencia¹⁶. Tampoco hay clara evidencia de las ventajas de la quimioterapia intratecal en cuanto a supervivencia en estos pacientes¹⁷.

Sin embargo, si existen estudios, informes y series de casos cuyos datos

sugieren que los pacientes con carcinomatosis meníngea con mutación del EGFR tratados con EGFR TKIs, como erlotinib o gefitinib, tienen una supervivencia mayor a la media (3 meses)¹⁸⁻²¹.

En concreto, mencionamos un estudio con 11 pacientes con carcinomatosis meníngea en el contexto de un CCNP de pulmón que fueron tratados con erlotinib o altas dosis de gefitinib. Entre los resultados del estudio se evidencia que la supervivencia de 8 de los pacientes fue de más de 6 meses y, además, otros 2 pacientes sobrevivieron +2,5 y +4,4 meses. Mejoría clínica fue documentada en 9 de los pacientes. Así, los resultados sugieren que el tratamiento con erlotinib o una dosis aumentada de gefitinib es una opción terapéutica efectiva para paciente seleccionados dentro de esta patología¹⁵.

De este modo, atendiendo a la evidencia clínica, desde que se obtuvo el resultado positivo para la mutación del EGFR en nuestra paciente se inició tratamiento con erlotinib, evidenciándose en controles posteriores una buena respuesta a la terapia, con mejoría tanto de la lesión pulmonar como de las lesiones metastásicas y por el momento con una supervivencia por encima de la media en comparación con los pacientes que, ante la ausencia de mutación en el EGFR, no pueden ser tratados con esta terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61:69.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M et al. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med* 2016;4(8):150
3. Sociedad española de oncología médica. Las cifras del cáncer en España, 2017. <https://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>.
4. Leiro-Fernández V, Mouronte-Roibás C, Ramos-Hernández C Et al. Cambios en el estadio y presentación clínica del cáncer de pulmón a lo largo de dos décadas. *Arch Bronconeumol* 2014; 50 (10):417-421
5. Sánchez J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamientos actuales. *Arch Bronconeumol* 2009; 45 (7): 341-348
6. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123 (1): 97-104.
7. Schaefer-Prokop C, Prokop M. New imaging techniques in the treatment guidelines for lung cancer. *Eur Respir J* 2002; 19 (35): 71-83
8. Reid PT, Rudd R. Diagnostic investigations in lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001; 17 (4): 151-69
9. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of lung cancer. The guidelines. *Chest* 2003; 123 (1): 129-36
10. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2014; 25: 1681-1690.
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-246
12. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label randomized phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-742
13. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334
14. LeRhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int*. 2013; 4 Suppl 4: S265-88.
15. Hyeon GY, Hye JK, Yu JK et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer* 2009; 65: 80-84
16. Chuang TY, Yu CJ, Shih JY et al. Cytologically proven meningeal carcinomatosis in patients with lung cancer: clinical observation of 34 cases. *J Formos Med Assoc* 2008; 107: 851-856
17. Kim DY, Lee KW, Yun T et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33 (12): 608-12
18. Katayama T, Shimizu J, Suda K et al. Efficacy of erlotinib for brain and leptomeningeal metastases in patients with lung adenocarcinoma who showed initial good response to gefitinib. *J Thorac Oncol* 2009; 4:1415- 1419
19. Masuda T, Hattori N, Hamada A et al. Erlotinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in patients with lung adenocarcinoma developing leptomeningeal metastases during gefitinib therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 1465-1469
20. Wagner M, Besse B, Balleyguier C et al. Leptomeningeal and medullary response to second-line erlotinib in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 677-679
21. Morris PG, Reiner AS, Rosenvald O et al. Leptomeningeal Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer. Survival and the Impact of Whole Brain Radiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology* 2012; 7: 2